

「オールジャパンでの医薬品創出」プロジェクト

成果報告

Vo. 1
2018

本プロジェクトは、医薬品創出のための支援基盤の整備及び基礎研究から医薬品としての実用化につなげるまでの切れ目のない支援を推進する横断型総合プロジェクトです。

創薬支援ネットワークの構築により、大学や産業界と連携しながら、新薬創出に向けた研究開発を支援するとともに、創薬支援のための基盤強化を図ります。また、創薬ターゲットの同定に係る

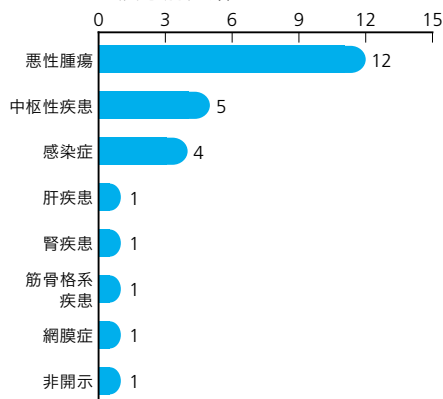
研究、創薬の基盤となる技術開発、医療技術の実用化に係る研究を推進し、革新的医薬品及び希少疾患治療薬等の開発を支援します。

2017 年度末時点において、アカデミアから企業導出を 80 件（シーズ 26 件 [うち創薬支援ネットワーク：4 件]、技術 54 件）達成するなどの成果を創出しています。さらなる成果の創出のため、支援基盤充実などに継続して取り組んでいます。

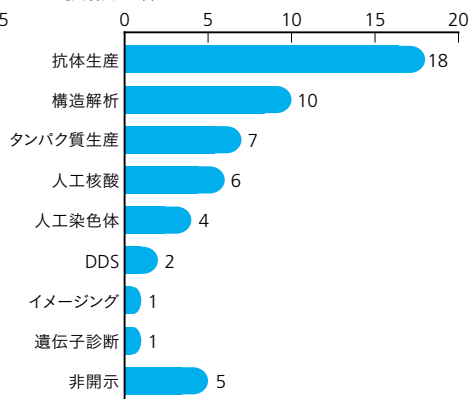
導出分類

2017 年度における 80 件の導出事例について解析をした結果は以下のとおりです。

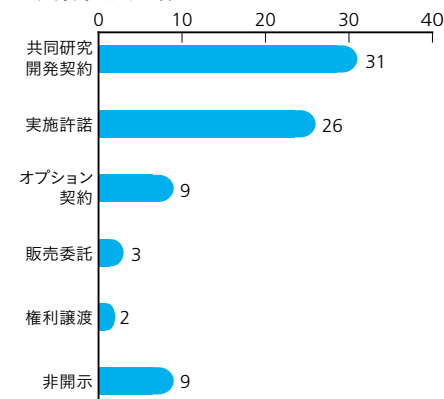
● シーズの疾患別分類 (26 件)



● 技術分類 (54 件)



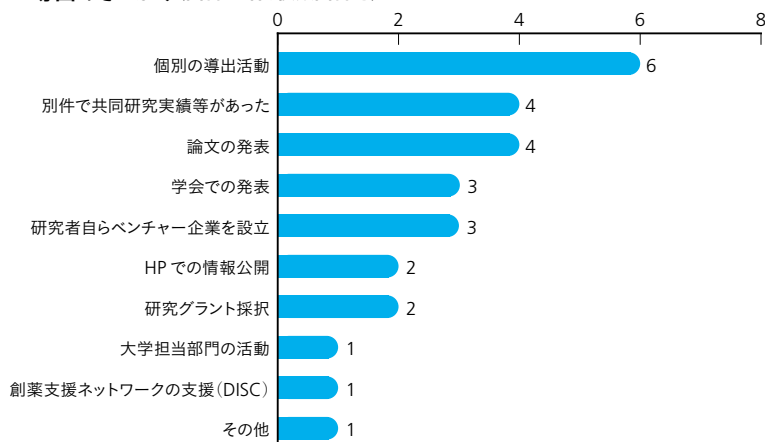
● 契約種別分類 (80 件)



シーズ導出を行った研究者へのアンケート結果

2017 年度導出事例のうちシーズ 20 件について、研究者にアンケートを行い、導出につながったきっかけや工夫など、コメントをもらいました。

● 導出のきっかけ (回答20件、複数回答可)



▶ 導出につながったと思うポイント

- 導出先企業へのシーズの特徴説明
- 知財を考慮した導出交渉
- 製薬企業経験者による導出交渉
- 製薬企業との Face to face による密なコミュニケーション
- GMP グレードの治験薬製造先確保
- 研究成果の進展のため研究者たち自らベンチャー企業を設立

導出事例

伊東祐二 先生

〔鹿児島大学 大学院理工学研究科 教授〕



私が開発した基本技術は、抗体医薬品の高機能化を達成するため、抗体のFc領域特異的な結合ペプチドを利用して、抗がん剤や放射性金属キレート剤等の機能性リガンドを部位特異的に抗体に付加する技術です。革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業により確立したこの技術は、日本メジフィジックス（株）に導出され、現在、医療研究開発革新基盤創成事業（CICLE）の下、セラノスティクスを目的とした放射性核種標識抗体によるがん診断・治療薬の開発研究に利用されています。

このように、技術開発から企業への導出、医薬品開発フェーズへの移行がスムーズであったのは、革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業の目標の明確な定義と周知、並びにPS・POによる適切な研究進捗管理によるところがきわめて大きく、企業への導出交渉でも、同事業知財戦略課題チームによる専門的な助言は、大変心強い支えとなりました。AMEDのサポートにより、日本発の医薬品開発が大きく加速すると期待しています。

辻川和丈 先生

〔大阪大学 大学院薬学研究科 教授〕



今回、企業導出に成功した私の一連の研究は、2005年にPCA-1（Prostate cancer antigen-1）を発見したことに端を発しています。創薬支援推進事業の産学協働スクリーニングコンソーシアム（DISC）ライブラリーを用いて、PCA-1を分子標的としたハイスループットスクリーニングが実施された結果、今回の導出先の製薬企業の化合物がヒットしました。一方で、並行して行っていた別のアプローチでは、創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業の構造展開ユニットの技術支援も受け、酵素阻害活性を有する化合物を獲得しました。さらに、PCA-1は他の分子とともにヒトALKBHファミリーを構成しており、翻訳後のRNAが修飾されるエピトランスクリプトミクスという注目の機構に関わっています。私の研究室はそのヒトALKBHファミリーを総合的に解析していることなどをアピールしたことで導出に成功しました。

この成果は、DISCでは初の導出事例となりました。創薬基盤推進研究事業の若手研究者の育成において挑戦的な取り組みができたことも導出に寄与しています。

創薬研究の推進には、事業連携や異なる技術基盤を有する研究者の連携による創薬支援体制の発展と維持が重要です。引き続きAMEDがその役割を担っていただくことに期待しています。

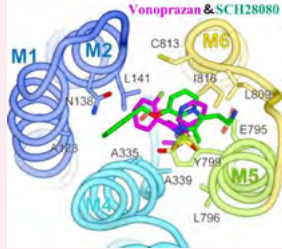
プロジェクト全体のこれまでの主な成果

創薬シーズの探索

基礎研究 理論・知識の探求

標的タンパク質の 立体構造の解析に成功

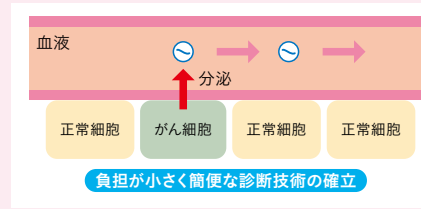
β2アドレナリン受容体の分子内相互作用を解明し、副作用の発生メカニズムを明らかにしました。胃酸分泌を担う胃プロトンポンプの構造を解明するとともに、医薬品との複合体構造も明らかにしました。



応用研究 実用化に向けた研究

主要がんの血液中マイクロRNA 診断マーカー等を選定

13種類の主要がんと2種類の希少がんについて、46,000検体以上の血清を網羅的に解析しています。現在のところ、9種類のがんについて、これまでよりも診断性能の高い解析アルゴリズムを開発しました。



開発研究 実証

進行性骨化性線維異形成症 (FOP)に対する新規治療薬の開発

希少難病のFOP患者から疾患特異的iPS細胞を樹立し、mTOR阻害剤シロリムスが異所性骨化を抑制することを確認しました。この結果をもとに、iPS細胞を活用した創薬研究としては、世界で初めての医師主導治験を開始しました。



筋ジストロフィーに対する 核酸医薬品の開発

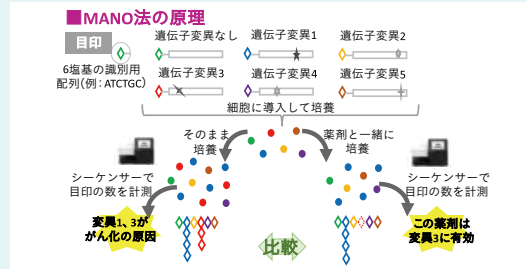
デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）の進行抑制を目標に、ジストロフィン遺伝子を標的にしたエクソン53スキップ薬を開発しています。本開発品は、厚生労働省の「先駆け審査指定制度」の対象に指定され、フェーズⅡ試験で安全性と有効性を確認しています。これを受け、2018年度中の製造販売承認申請を目指しています。



創薬関連技術

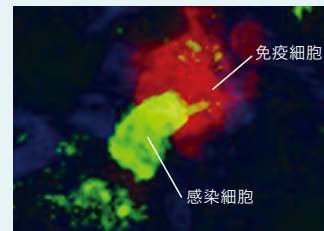
数百種類の遺伝子変異の働きを一度に 解析する革新的技術の開発に成功

がん細胞中には、臨床的意義が不明な遺伝子変異が数多くあることに注目し、培養細胞を用いてこれらの遺伝子変異を効率的に評価する新しい手法MANO法を開発しました。



インフルエンザの病態解明を目指した 生体イメージング技術の開発

インフルエンザウイルスの感染による、肺の急性組織障害がどのように起こるかは十分に解明されていませんでした。今回、インフルエンザウイルス感染細胞や免疫細胞の動態を、生きたマウスの肺で詳細に観察することに成功しました。



創薬支援 インフォマティクスシステム構築

医薬品候補化合物のふるい分けや、構造最適化段階における分子設計支援を目的として、医薬品開発における主な失敗要因を化学構造から予測する多元的構造活性相関の手法を開発しています。論文等の公開情報及び公的データベースの情報に加え、製薬企業の開発データや独自に取得した動物実験データ等を統合したデータベースと、機械学習とシミュレーションの融合による薬物動態、心毒性、肝毒性のin silico予測を可能とするAI技術基盤を構築しました。

製造技術

不均一系触媒と連続フロー合成を 組み合わせた最先端手法を開発し、 医薬品の連続生産技術の開発に成功

キラル化合物プレガバリンの連続フロー合成法を確立し、不斉1,4-付加反応に必要な新規触媒を開発。さらにタムスロシンの不斉合成・不斉還元を可能とする不均一系触媒を見だし、連続フロー合成へ展開しています。



抗体医薬品製造の トータルプラットフォーム化を実現

次世代バイオ医薬品製造技術組合（MAB）と他大学法人が連携し、抗体製造に関わる各種製造基盤技術を開発。高生産オリジナルCHO細胞の樹立、高性能フィード培地の開発及び国産シングルユース対応培養・精製装置の開発を行い、それぞれ世界的に実用化されている技術レベルに到達しました。ひき続き、バイオ医薬品の連続生産技術について、研究開発を推進しています。

2000Lスケールシングル
ユースバイオリアクター



支援基盤機能拡充に関する取り組み

▶ 次世代創薬シーズライブラリーの運用開始

https://www.amed.go.jp/program/list/06/03/001_02-03.html

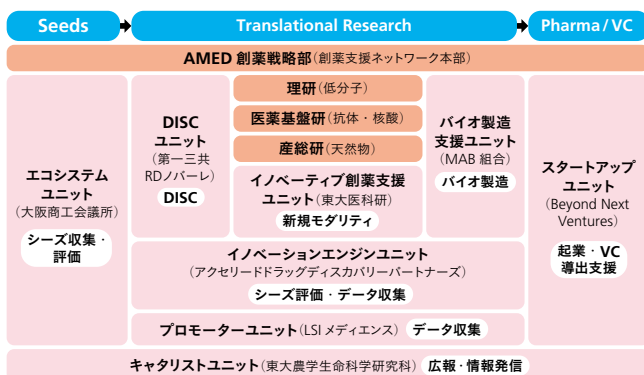
大学等における優れた研究成果を医薬品として実用化するためには、多様なライブラリーの整備が不可欠です。そこで、既存の低分子化合物、天然物化合物、抗体等のライブラリーの課題解決を目的として、タンパク-タンパク相互作用の阻害が期待できる次世代創薬シーズライブラリーの運用を開始しました。

▶ 創薬支援推進ユニットの整備

https://www.amed.go.jp/program/list/06/03/001_01-04.html

創薬支援推進事業の「創薬シーズ実用化支援基盤整備事業」において、産学官が有する創薬支援技術を有機的に結びつけ、創薬支援ネットワーク機能の強化ひいては医薬品創出の推進力を強化するために、「創薬支援推進ユニット」を整備しました。

● 創薬支援推進ユニット

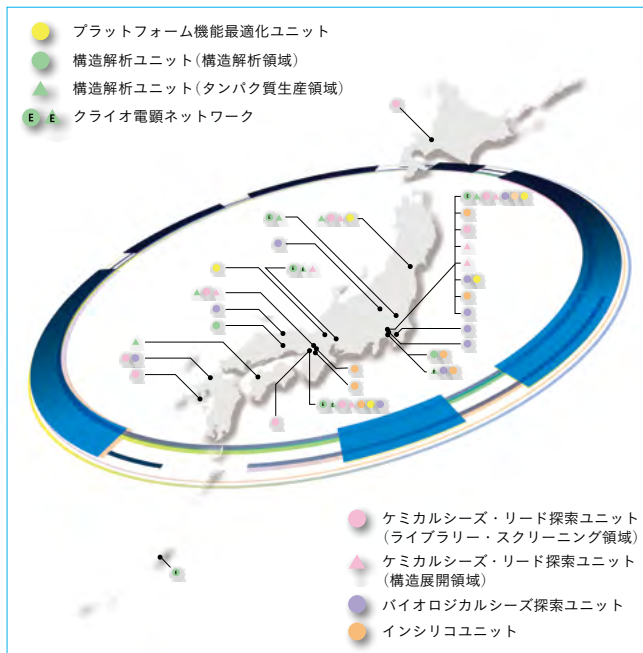


▶ 創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム（BINDS）の開始

<https://www.binds.jp/>

マネジメント体制を整備し、放射光施設利用（176件）や化合物提供等（273件）の支援を実施し、その結果29件の導出を行いました。また、クライオ電顕稼働効率最大化のため「クライオ電子顕微鏡ネットワーク」を構築し、外部支援を強化するとともに、平成30年度より企業利用（成果非公開）のルールを明確化しました。

● 全国に広がるBINDSの支援機関



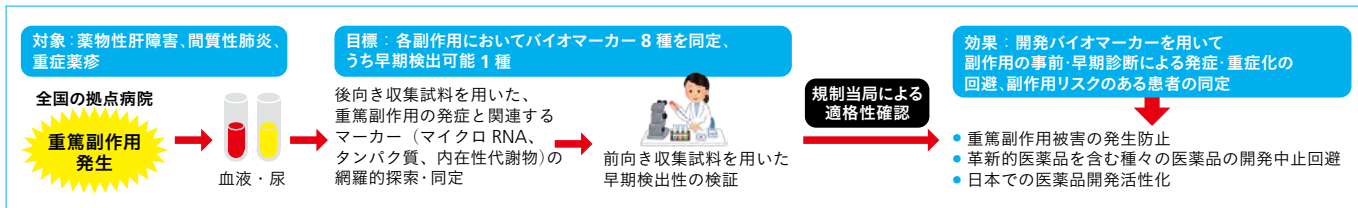
レギュラトリーサイエンスによる取り組み

▶ 官民共同による重篤副作用バイオマーカー開発

医薬品開発の最終段階である臨床試験において、一部の患者さんに副作用が出て開発が中止されることがあります。また承認されても、患者さんによっては重い副作用が出てしまう場合もあり、多くの患者さんに有用な薬でも販売が中止されることがあります。ヒトの血液や尿には、タンパク質、マイクロRNA、脂質などの代謝物が含まれており、これら生体内分子について副作用発症に

関連した濃度変化が発見できれば、重い副作用が起こるかどうかを判断するバイオマーカーになりうると期待されます。本研究は重い副作用である間質性肺炎、薬物性肝障害、重症薬疹について、薬の投与早期に診断できるバイオマーカーの開発を目指しています。まだ研究は中間段階ですが、いずれの副作用に関しても有望なバイオマーカー候補が見つかりつつあります。

● 研究の概要



クリニカルイノベーションネットワーク（CIN）に関する取り組み

▶ 産学官共同レジストリ活用プロジェクトの開始

新薬や新医療機器等の開発コストが世界的に高騰している中で、患者レジストリを活用し、より効率的な治験・臨床研究の実施体制を構築する取り組み（CIN）が進んでいます。これまで、患者レジストリの活用に関する横断的課題の検討、先駆的な患者レジ

ストリの構築、レジストリ情報の収集・集約等を支援しています。これらに加え、平成29年度から新たに産官学共同レジストリ活用プロジェクトを開始し、今後、患者レジストリの活用研究についても支援することで、CINのさらなる推進に貢献していきます。